

PCT/JP 03/15837

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

Rec'd PCT/PTO 09 JUN 2005

11.12.03

10/538514

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application:

2002年12月16日

出願番号  
Application Number:

特願2002-364238

[ST. 10/C]:

[JP 2002-364238]

出願人  
Applicant(s):

キッセイ薬品工業株式会社

RECEIVED

06 FEB 2004

WIPO

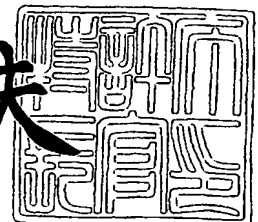
PCT

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 1月22日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2003-3112451

【書類名】 特許願  
【整理番号】 JP-A0250-0  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 A61K 31/4045  
C07D209/14

## 【発明者】

【住所又は居所】 長野県南安曇郡豊科町豊科 4 6 2 2 - 3 8

【氏名】 永沼 剛

## 【発明者】

【住所又は居所】 長野県松本市大村 3 4 8

【氏名】 村松 三夫

## 【特許出願人】

【識別番号】 000104560

【氏名又は名称】 キッセイ薬品工業株式会社

【代表者】 神澤 陸雄

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 066017

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

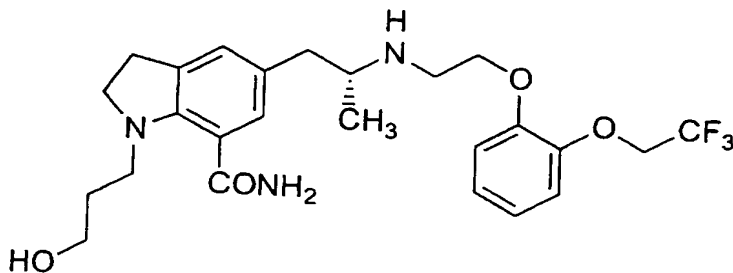
【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書  
【発明の名称】 経口固形医薬  
【特許請求の範囲】

【請求項 1】 活性成分として  $\alpha_1$ -アドレナリン受容体遮断作用を有する、  
式

【化 1】



で表されるインドリン化合物、そのプロドラッグ、若しくはそれらの薬理学的に許容される塩、またはそれらの薬理学的に許容される溶媒和物を含有する排尿障害治療用医薬であって、日本薬局方溶出試験法第 2 法（パドル法）で、水を試験液とし、回転数を 50 回／分とする溶出試験における 85% 溶出時間が 60 分以下である経口固形医薬。

【請求項 2】 日本薬局方溶出試験法第 2 法（パドル法）で、日本薬局方崩壊試験法試験液第 1 液を試験液とし、回転数を 50 回／分とした溶出試験における 85% 溶出時間が 60 分以下である請求項 1 記載の医薬。

【請求項 3】 85% 溶出時間が 30 分以下である請求項 1 または 2 記載の医薬。

【請求項 4】 85% 溶出時間が 15 分以下である請求項 3 記載の医薬。

【請求項 5】 賦形剤として D-マンニトールを含むことを特徴とする請求項 1 ～ 4 記載の医薬。

【請求項 6】 剤型がカプセル剤または錠剤である請求項 1 ～ 5 記載の医薬。

【請求項 7】 遮光性カプセルに充填されたカプセル剤、または遮光性のコーティング剤でコーティングされた錠剤である請求項 6 記載の医薬。

【請求項 8】 遮光性カプセルが酸化チタンを配合したカプセルである請求項

7 記載の医薬。

【請求項 9】遮光性のコーティング剤が酸化チタンを配合したコーティング剤である請求項 7 記載の医薬。

【請求項 10】活性成分として、さらに、請求項 1 記載のインドリン化合物以外の  $\alpha_1$ -アドレナリン受容体遮断薬、抗コリン薬、抗炎症薬および抗菌薬の群から選ばれる少なくとも 1 種を含有することを特徴とする請求項 1～9 記載の医薬。

【請求項 11】請求項 1～10 記載の医薬と、請求項 1 記載のインドリン化合物以外の  $\alpha_1$ -アドレナリン受容体遮断薬、抗コリン薬、抗炎症薬および抗菌薬の群から選ばれる少なくとも 1 種を活性成分として含有する医薬とを組み合わせる排尿障害治療用医薬。

【請求項 12】排尿障害を改善するために使用される、請求項 1～11 記載の医薬。

【請求項 13】排尿障害が尿道の器質的閉塞に伴う排尿障害、排尿支配神経の異常に伴う排尿障害または尿道の機能的閉塞に伴う排尿障害に起因するものである請求項 12 記載の医薬。

【請求項 14】排尿障害が前立腺肥大症等、神経因性膀胱または下部尿路症に起因するものである請求項 12 記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

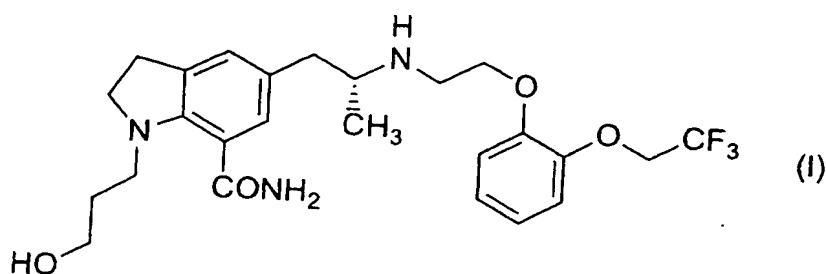
【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は排尿障害治療用経口固形医薬に関するものである。詳しくは、活性成分として、 $\alpha_1$ -アドレナリン受容体（以下、 $\alpha_1$ -AR という）遮断作用を有する、式

【0002】

## 【化2】



## 【0003】

で表されるインドリン化合物（以下、KMD-3213という）、そのプロドラッグ、若しくはそれらの薬理学的に許容される塩、またはそれらの薬理学的に許容される溶媒和物を含有する排尿障害治療用医薬であって、日本薬局方溶出試験法第2法（パドル法）で、水を試験液とし、回転数を50回/分とする溶出試験における85%溶出時間が60分以下である経口固形医薬に関するものである。

## 【0004】

本発明はまた、活性成分として、KMD-3213、そのプロドラッグ、若しくはそれらの薬理学的に許容される塩、またはそれらの薬理学的に許容される溶媒和物の他に、さらに、KMD-3213以外の $\alpha_1$ -アドレナリン受容体遮断薬、抗コリン薬、抗炎症薬および抗菌薬の群から選ばれる少なくとも1種を含有する排尿障害治療用医薬であって、日本薬局方溶出試験法第2法（パドル法）で、水を試験液とし、回転数を50回/分とする溶出試験における85%溶出時間が60分以下である経口固形医薬に関するものである。

## 【0005】

本発明はさらに、活性成分としてKMD-3213、そのプロドラッグ、若しくはそれらの薬理学的に許容される塩、またはそれらの薬理学的に許容される溶媒和物を含有する排尿障害治療用医薬であって、日本薬局方溶出試験法第2法（パドル法）で、水を試験液とし、回転数を50回/分とする溶出試験における85%溶出時間が60分以下であり、且つ、KMD-3213以外の $\alpha_1$ -アドレナリン受容体遮断薬、抗コリン薬、抗炎症薬および抗菌薬の群から選ばれる少なくとも1種を活性成分として含有する医薬とを組み合わせ使用できる経口固形

医薬およびその組み合わせによりなるキット医薬に関するものである。

【0006】

本発明の排尿障害治療用経口固形医薬は、日本薬局方溶出試験法第2法（パドル法）で、水を試験液とし、回転数を50回/分とする溶出試験における85%溶出時間が60分以下であればよいが、試験液を日本薬局方崩壊試験法試験液第1液（以下、第1液という）とし、回転数を50回/分とする溶出試験におけるT85%も60分以下であることが望ましく、試験液を水または第1液とし、回転数を50回/分とする溶出試験のいずれにおいても、T85%が30分以下であるものがより望ましく、T85%が15分以下であるものが最も望ましい。

【0007】

本発明の溶出試験において用いられる試験液の第1液とは、日本薬局方崩壊試験法の試験液第1液を意味し、塩化ナトリウム2.0gに塩酸7.0mlおよび水を加えて1000mlにした試験液である。

【0008】

【従来の技術】

本発明の排尿障害治療用経口固形医薬に活性成分として含有されるKMD-3213は、選択的な尿道平滑筋収縮抑制作用を有し、強力な血圧低下作用または起立性低血圧を惹起することのない排尿困難治療剤として極めて有用な化合物であることが知られている。

【0009】

これまで、KMD-3213またはその薬理学的に許容される塩またはそれらの薬理学的に許容される溶媒和物を包含する当該化合物を活性成分として含有する医薬品組成物については、KMD-3213を含む一般式で表されるインドリン化合物に関する特許出願明細書において、インドリン化合物全体を対象とした一般的な記載の中で、経口固形製剤の剤形が例示され、一般の製剤学的手法で調製できると記載されている。（例えば、特許文献1参照。）

【0010】

しかしながら、本特許文献1にはKMD-3213を有効成分として含む製剤に関する具体的な記載は全くなされていない。

## 【0011】

また、KMD-3213を含む $\alpha_1$ -AR遮断薬を有効成分として含有する下部尿路症治療剤に関する特許出願明細書において、医薬品組成物に関する一般的な記載の中で、経口固形製剤の剤形が例示され、医薬品添加物の例示と共に、公知方法によって製造できると記載されている。（例えば、特許文献2参照。）

## 【0012】

しかしながら、本特許文献2にも、KMD-3213を活性成分として含有する医薬品組成物に関する具体的な記載は全くなされていない。

## 【0013】

KMD-3213は光に対して比較的不安定であり、また、医薬品添加物の種類によっては配合変化を起こして分解物を生じやすく、さらに、賦形剤として最も一般的な乳糖との相性も悪く、乳糖を使用した場合、良好な溶出特性が得られにくく、錠剤の硬度が低くなるなどの問題を有している。また、KMD-3213は付着性が強く、錠剤あるいはカプセル剤の製造において滑沢剤が不可欠である一方で、この滑沢剤添加による溶出時間の遅延を生じやすいなどの問題を有している。従って、KMD-3213若しくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの薬理学的に許容される溶媒和物を含有する経口固形医薬は、通常の製造方法によっては、実用に供されうる製剤を製造することが困難である。

## 【0014】

特許文献1および特許文献2にはこれらの問題点についても、それを解決する方法についても全く報告も示唆もされていない。また、特許文献2には、塩酸タムスロシンまたはアルフゾシン塩酸塩を有効成分として含有するカプセル剤の製造方法が記載されているが、本発明の医薬組成物とは組成を全く異にするものであり、当該製造方法では本発明の医薬を得ることはできず、さらに、当該発明に基づいて当業者が本発明を成すことができるものではない。

## 【0015】

## 【特許文献1】

特開平6-220015号公報（第12頁、第21欄）

## 【特許文献2】

特開 2001-288115 号公報 (第 3 頁、第 3 ~ 4 欄)

【0016】

【発明が解決しようとする課題】

本発明で解決しようとする課題は、血圧に対する影響が少なく、排尿障害治療剤として極めて有用な、KMD-3213、そのプロドラッグ、若しくはそれらの薬理学的に許容される塩、またはそれらの薬理学的に許容される溶媒和物を活性成分として含有する医薬であって、活性成分の含有量の精度がよく、安定でしかも溶出特性が優れた、実用的な経口固形医薬を開発することである。

【0017】

【課題を解決するための手段】

経口医薬では活性成分をいかに効率よく体内に吸収させるかが重要な問題になるが、一方で、常に一定の効果を発揮させることも重要である。このため、製造ロット間の均質性、すなわち、各製剤間で、生物学的同等性を確保することが求められる。薬局方には、一定水準の品質と生物学的同等性の管理基準として、固形製剤の崩壊性および溶出性の試験方法が規定されており、医薬品は、それらの試験に基づいて設定された規格に適合することが求められている。

【0018】

最近では、溶出試験が有効性および安全性を予測する手段として重要視されるようになっており、特に難溶性薬剤では崩壊性よりも溶出性が意義のある品質特性と考えられている。

【0019】

溶出試験は、生物学的同等性確保の点からできるだけ多くの試験条件で行う方が望ましいが、現実には多くの条件下での規格設定は困難であるため、生物学的非同等性を最も捉えやすい試験条件で試験される。溶出試験の試験液としては、生理学的変動範囲の pH 試験液 (pH 1 ~ 7) または水が用いられるが、通常、溶出速度が遅い、すなわち溶出性が悪い試験液の方が製剤間の差を検出しやすい。また、水は pH が変動しやすいという欠点をもつ一方で、処方、製法の差に鋭敏に反応しやすい試験液であり、水で試験できる場合はできるだけ水を使用することが、試験効率、経済性、環境面などから推奨されている。



## 【0020】

KMD-3213は酸性の液には比較的溶解性が高いが、中性の水には難溶であることから、水における溶出試験が最も生物学的非同等性を捉えやすい条件といえる。従って、KMD-3213を有効成分として含有する経口固形製剤については、水における溶出特性が良好な製剤が求められる。本発明の医薬においては、日本薬局方溶出試験法第2法（パドル法）で、水を試験液とし、回転数を50回/分とする溶出試験において少なくともT85%が60分以下であることが望ましく、T85%が30分以下であることがより望ましく、T85%が15分以下であることが最も望ましい。

## 【0021】

また、経口固形製剤の場合、酸に対して不安定であることなどにより腸溶性製剤が求められるなどの特別の場合を除き、胃内での溶出性が良好であることが望まれるが、KMD-3213は酸に対して安定であるので、KMD-3213を有効成分として含有する経口固形製剤については、胃液に相当する第1液における溶出試験においても良好であることが望ましい。具体的には、第1液における溶出試験においても、水における溶出試験と同様に、少なくともT85%が60分以下であることが望ましく、T85%が30分以下であることがより望ましく、T85%が15分以下であることが最も望ましい。

## 【0022】

医薬品において含有される活性成分は、一般的に、微量で強い作用効果を発揮するため、常に一定の効果を発揮させるためには、活性成分の含有量が一定であることは勿論のこと、保存における活性成分の含有量の低下を最小限に抑えることが重要であり、このために製剤ロット間での含有量のバラツキがなく、且つ、保存における安定性が高いことが求められる。

## 【0023】

本発明の経口固形医薬に活性成分として含有されるKMD-3213は付着性が強く、また静電気を帯びやすく、特に、乾式法で製造する場合、製剤製造における粉碎、攪拌混合、造粒等の操作における物理的刺激により容易に帯電して、粉碎物、混合物または造粒物の流動性が低くなり、操作性が悪く、しかも充填量

がばらついて活性成分含有量の精度が低くなる等の問題を生じやすい。

#### 【0 0 2 4】

また、カプセル剤および錠剤の場合、操作性や充填精度などの面から、充填工程あるいは打錠工程において滑沢剤が添加される。特に本発明の経口固形医薬に活性成分として含有される KMD-3 2 1 3 は付着性が強いため、滑沢剤の添加が必須であるが、この滑沢剤添加によっても溶出時間の遅延を生じる。

#### 【0 0 2 5】

さらに、本発明の経口固形医薬に活性成分として含有される KMD-3 2 1 3 は光に対して比較的不安定なため取扱いに注意を要し、通常の製剤の場合、遮光包装での保存が必須であるが、不透明の遮光包装の場合、異物等の混入の判別が困難であり、さらに、実際に服用する患者は、遮光包装から取り出した状態で保管することも予想されるため、遮光包装の必要のない光安定性の高い製剤が望まれる。

#### 【0 0 2 6】

本発明者らは、排尿障害治療剤として極めて有用な、KMD-3 2 1 3、そのプロドラッグ、若しくはそれらの薬理学的に許容される塩、またはそれらの薬理学的に許容される溶媒和物を活性成分として含有する製剤であって、含有量の精度がよく、水、または水および第 1 液における溶出特性が優れ、しかも、安定性が高い、経口固形医薬を開発すべく鋭意研究を行った。

#### 【0 0 2 7】

その結果、賦形剤として一般的に用いられる乳糖は、溶出時間を遅延させる傾向があり、また、錠剤の硬度が低くなるなどの問題点が多く、賦形剤として乳糖を使用した場合、好適な製剤が得られにくいことを見出した。本発明者らは、賦形剤について鋭意検討を加えた結果、賦形剤として D-マンニトールを使用することによって極めて良好な溶出特性が確保できることを見出した。

#### 【0 0 2 8】

本発明者らは、さらに製剤の製造方法について検討を加え、湿式法により顆粒を調製し、滑沢剤の添加量と混合時間を調整することにより、静電気の帯電による充填量のばらつきを生じることなく、安定でしかも溶出特性の優れた製剤が得

られること、特にカプセル剤の場合は、固形の親水性あるいは界面活性作用を示す添加剤と滑沢剤とを特定の比率で混合して添加することにより溶出特性の優れた製剤が得られること、さらに、製剤の光安定性について、KMD-3213の光分解性に対して酸化チタンが極めて良好な防止効果を示し、酸化チタンを配合したカプセルまたは酸化チタンを配合したコーティング剤を用いることにより光安定性の高い製剤が得られること、等の知見を得、本発明を成すに至った。

#### 【0029】

活性成分として含有される化合物は比較的不安定であることが多く、固形製剤の製造に使用される各種医薬品添加物の種類によっては相互作用を起こし、変色あるいは分解等を生じる可能性があるため、使用できる医薬品添加物に制限があるが、その適否を予測することは困難である。

#### 【0030】

この事から先ず、本発明の医薬に活性成分として含有されるKMD-3213について、固形製剤の製造で使用される各種医薬品添加剤との相互作用について確認試験を行い、変色あるいは分解等を生じさせない医薬品添加剤を選別し、次いで、それらの組み合わせおよび製造上の適否についてさらに検討を行った。

#### 【0031】

先ず賦形剤について検討した結果、最も一般的に用いられる乳糖は、配合変化は起こさないものの溶出特性を低下させる傾向があり、さらには錠剤の硬度が低くなるなど、問題点が多く、好適な製剤を得ることが困難であった。この乳糖による溶出遅延は結晶セルロースを添加することによって改善できるものの、錠剤の硬度は改善されず、しかも結晶セルロースはKMD-3213と相互作用を起こして分解物が生じやすいなどの問題点があり、本発明の経口固形医薬においては不適である。本発明者はさらに検討を進め、賦形剤については、D-マンニトールが相互作用も少なく、製造上の問題もなく、極めて良好な溶出特性を確保でき、最も好適であることを見出した。

#### 【0032】

また、崩壊剤では、カルボキシメチルセルロースカルシウムおよびカルボキシメチルセルロースは配合変化が大きく不適であり、デンプン、低置換度ハイドロ

キシプロピルセルロース、部分 $\alpha$ 化デンプンなどが好適である。デンプンとしては、例えばコーンスターチなど、部分 $\alpha$ 化デンプンとしては、例えば「スターチ 1500（登録商標）」（日本カラコン株式会社製）、「PCS（登録商標）」（旭化成株式会社製）などを挙げるができる。

#### 【0033】

結合剤では、ハイドロキシプロピルメチルセルロースおよびハイドロキシプロピルセルロースはいずれもある程度配合変化を起こし、好適ではない。

#### 【0034】

滑沢剤では、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムおよびタルクはいずれも特に配合変化を起こさず、使用可能である。

#### 【0035】

界面活性剤では、マクロゴール（ポリエチレングリコール）、ポリオキシエチレン [105] ポリオキシプロピレン [5] グリコールおよびクエン酸トリエチルなどは配合変化が大きく不適である。

#### 【0036】

以上のような知見に基づいて良好と考えられる添加剤を選定し、通常の方法により製剤を製造すべく検討を行った。まず、操作が簡便で工程も少ない乾式法で製造したところ、粉碎、混合または造粒工程において、粉碎物、混合物または造粒物が静電気を帯びて流動性が低下し、特にカプセル剤の充填工程における操作性が極めて悪く、しかも充填量のバラツキが大きくなり、充填精度が低くなることが判明した。

#### 【0037】

このような、カプセル剤の充填工程または錠剤の打錠工程における操作性や充填精度を向上させるために滑沢剤が使用される。KMD-3213は元々付着性が強く、さらに、乾式法の場合、上記のように静電気の帯電も加わり、混合物または造粒物の流動性がさらに低下するため、滑沢剤がより多く必要となるが、この滑沢剤は一般に撥水性のため溶出時間の遅延を引き起こす。

#### 【0038】

本発明者らは、上記のような知見の下に、添加剤の種類、組み合わせ、使用比

率、製造方法等につき鋭意検討を加え、製造工程における操作性もよく、含有量の精度も高く、溶出特性に優れ、KMD-3213の作用を効果的に発揮させる、極めて実用性の高い製剤を得ることができた。

#### 【0039】

先ず、滑沢剤による溶出時間の遅延は、滑沢剤の使用量を抑え、混合時間を短縮することによってある程度改善できること、具体的には、滑沢剤の使用量を約1%以下、好ましくは約0.6~約0.8%に抑え、短時間で、好ましくは約3分~約5分で混合することによって良好な溶出特性を保持することができることを見出した。そこで、乾式法を湿式法に換えて造粒し、滑沢剤の使用量を約1%以下とし、混合時間を約3分とすることによって、混合物の流動性も良好で、操作性もよく、充填精度の高い製剤を製造することができた。

#### 【0040】

しかしながら、本発明の医薬に活性成分として含有されるKMD-3213は付着性が強いいため、特にカプセル剤については、滑沢剤を約1%以下に抑えた場合、スティッキングなどの充填障害を起こす可能性が高く、滑沢剤を約1%以下に抑えることには危険性が伴う。このことから、滑沢剤を約1%以上添加した場合でも溶出時間遅延を改善できる方法を見出すべくさらに検討した結果、固形の親水性あるいは界面活性作用を示す滑沢剤を加えることにより溶出時間の遅延が顕著に抑えられ、良好な溶出特性を持つ製剤を製造できることを見出した。

#### 【0041】

この添加剤の溶出時間遅延改善効果は滑沢剤との組み合わせによって異なり、例えば滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを使用した場合、ラウリル硫酸ナトリウムが最も好ましく、ショ糖脂肪酸エステル類、軽質無水ケイ酸、ポリオキシエチレン [105] ポリオキシプロピレン [5] グリコールなどでは効果が弱い。ラウリル硫酸ナトリウムは、ステアリン酸マグネシウムに対して約10%添加で十分な改善効果を発揮し、良好な溶出特性を維持することができる。

#### 【0042】

また、ラウリル硫酸ナトリウム添加による溶出時間遅延改善効果は添加方法によって大きく異なり、顆粒製造工程においてラウリル硫酸ナトリウムを水に溶解

し、結合水と合わせて添加（以下、顆粒内添加という）すると、溶出試験開始直後（5分値）の溶出率が低くなる傾向がある。この立ち上がりの遅延を解消すべく検討した結果、ラウリル硫酸ナトリウムを、顆粒製造後滑沢剤と合わせて添加（以下、後末添加という）することにより解消できる事を見出した。

#### 【0 0 4 3】

本発明の経口固形医薬に活性成分として含有される KMD-3 2 1 3 は光に対して比較的不安定で、保存方法によっては経時的に活性成分の含有量が減少するため、保存及び取扱いに注意を要する。従って、通常の製剤の場合、遮光性の包装での保存が必須であるが、不透明の包装では異物等の混入の判別が困難で、不良品の検査に支障をきたす危険性が高く、さらに、実際に服用する患者は、遮光包装から取り出した状態で保管することも予想されるため、遮光包装の必要のない光安定性の高い製剤が望まれる。

#### 【0 0 4 4】

このため、カプセルまたはコーティング剤に配合させるに好適な遮光性物質について検討した結果、遮光性物質としては酸化チタンが最も好適であり、酸化チタンを配合したカプセルまたは酸化チタンを配合したコーティング剤を使用することによって、極めて良好な、光安定性の高いカプセル剤または錠剤を製造できることを見出した。

#### 【0 0 4 5】

光安定性は、各光分解物（類縁物質、以下類縁物質という）の量（%）および全類縁物質の総量（%）について各々上限を設定し、基準曝光量における類縁物質の生成量が設定基準以下であるかなどによって判定される。病院薬局の照明の基準は、J I S規格に、3 0 0 ~ 7 5 0 ルクス／時間とされている。照射時間は1日平均約8時間程度と考えられ、医薬品の保存期間は最大6ヶ月と考えられることから、基準曝光量としては、光量を最大値の7 5 0 ルクス／時間とし、1日の照射時間を約8時間とした時の、1 8 0 日間の曝光に相当する約1 0 8 万ルクス／時間の曝光量に、測定誤差を考慮した約1 2 0 万ルクス／時間程度とされている。一方、医療用医薬品のガイドラインには、光安定性試験の曝光量として、総照度1 2 0 万ルクス／時間以上とされている。従って、医療用医薬品の場合、こ

の約120万ルクス/時間の曝光量での安定性試験において安定であることが求められる。

#### 【0046】

本発明の経口固形医薬に活性成分として含有されるKMD-3213については約6種の類縁物質が確認されているが、暫定的に、その中の最大の類縁物質aを4%以下、それ以外の類縁物質b～fは各々1%以下で、その他の微量の類縁物質を含めた全類縁物質の総量を5%以下と設定し、約120万ルクス/時間の曝光量で適合できる遮光性を有するカプセルまたはコーティング剤を製造すべく検討を行った。

#### 【0047】

その結果、遮光性物質として酸化チタンが最も好適であり、酸化チタンを配合したカプセルまたはコーティング剤を使用することにより光安定性の高い固形医薬を製造できることを見出した。

#### 【0048】

酸化チタンの配合量が多い程遮光性は高くなるが、特にカプセルの場合、配合量が多くなるとカプセルの強度が低下する。好適な配合量は、製剤の大きさなどにより適宜決定される。例えばカプセルの場合、約3%以上、好適には約3.4～3.6%配合する事により好適な遮光性を発揮することができる。錠剤の場合は、錠剤の表面積、コーティング剤の量などにより決定されるが、概ね、錠剤の表面積に対して0.5mg/平方cm以上、好適には1.1mg/平方cm以上コーティングすることにより好適な遮光性を発揮することができる。

#### 【0049】

これまで、KMD-3213、若しくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの薬理学的に許容される溶媒和物を活性成分として含有する医薬品組成物については、例えば、特許文献1または特許文献2のように、極めて一般的な記載がなされているにすぎず、具体的には全く報告されていない。

#### 【0050】

しかしながら、上記のとおり、活性成分としてKMD-3213、若しくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの薬理学的に許容される溶媒和物を含

有する経口固形医薬は、一般的な製造方法で調製した場合、問題点が多く、実用に供されうるものではない。特許文献1または特許文献2にはこれらの問題点についても、それを解決する方法についても全く報告も示唆もされていない。

#### 【0051】

本発明の経口固形医薬において活性成分として含有されるKMD-3213は公知の化合物であり、文献記載の方法、たとえば特許文献1記載の方法により製造することができる。

#### 【0052】

本発明の経口固形医薬において活性成分として含有されるKMD-3213の薬理学的に許容される塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との酸付加塩、酢酸、プロピオン酸、酪酸、蔞酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、マロン酸、マレイン酸、リンゴ酸、乳酸、アジピン酸、安息香酸、サリチル酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸などの有機酸との酸付加塩を挙げることができる。また、溶媒和物としては、水またはエチルアルコールなどとの溶媒和物を挙げることができる。

#### 【0053】

本発明の経口固形医薬、例えば、カプセル剤は以下のようにして製造することができる。すなわち、KMD-3213、若しくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの薬理学的に許容される溶媒和物に、賦形剤、好ましくはD-マンニトールを加え、さらに必要に応じて適当な結合剤および崩壊剤を加え、適当な濃度の結合剤の水溶液を加えて練合し、必要に応じ篩過して顆粒を製し、これに滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウム、および固形の親水性または界面活性作用を示す添加剤、好ましくはラウリル硫酸ナトリウムを、使用比率10:1~10:20の割合で加えて混合し、適当なカプセル、好ましくは酸化チタンを約3%以上、より好ましくは約3.4~3.6%配合したカプセルに充填して製造する。

#### 【0054】

また、錠剤は以下のようにして製造することができる。すなわち、カプセル剤



と同様にして顆粒を製し、これに滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウムを、使用量1%以下、好ましくは約0.7%加えて混合し、一般的な方法により打錠して素錠を製造する。さらに、適当な溶媒に、フィルムコーティング剤、遮光剤、好ましくは酸化チタン、および可塑剤を加え、また必要に応じて適当な滑沢剤、凝集防止剤、着色剤を加えて溶解または分散させてコーティング溶液を製し、これを素錠に噴霧コーティングして製造する。酸化チタンの量は、錠剤の表面積に対して0.5mg/平方cm以上、好適には1.1mg/平方cm以上であれば十分である。

#### 【0055】

KMD-3213は、 $\alpha_1$ -AR遮断作用を有し、しかも血圧に対する影響が少なく、前立腺肥大症等に起因する排尿障害の治療剤として極めて有用な化合物である。また、 $\alpha_1$ -AR遮断作用を有する塩酸プラゾシンや塩酸タムスロシンが膀胱頸部硬化症、慢性前立腺炎、神経因性膀胱などの排尿障害に有効であることも報告されている。

#### 【0056】

従って、KMD-3213は、前立腺肥大症、尿道狭窄、尿道結石や腫瘍など（以下、前立腺肥大症等という）の尿道の器質的閉塞に伴う排尿障害はいうまでもなく、排尿支配神経の異常に伴う排尿障害およびその何れにも該当しない、膀胱頸部硬化症、慢性前立腺炎、不安定膀胱などの尿道の機能的閉塞に伴う排尿障害の治療剤として期待できる。

#### 【0057】

排尿支配神経の異常に伴う排尿障害とは、脳血管障害や脳腫瘍などの脳障害、脊髄損傷などの脊髄障害、糖尿病、腰部脊柱管狭窄症などの末梢神経障害などによる尿道または膀胱の支配神経の不調によって生じる排尿障害であり、男女共通に生じ、神経因性膀胱と総称される。

#### 【0058】

また、尿道の器質的障害及び排尿支配神経の異常がなく、尿道の機能的閉塞に伴う排尿障害とは、上記の膀胱頸部硬化症、慢性前立腺炎、不安定膀胱のほか、排尿困難症、膀胱頸部閉塞症、尿道症候群、排尿筋一括約筋協調不全、慢性膀胱

炎、前立腺痛、ヒンマン (H i n m a n) 症候群、ファウラー症候群、心因性排尿障害、薬剤性排尿障害、加齢による排尿障害などであり、下部尿路症と総称される。

#### 【0059】

本発明の医薬は前記したように、活性成分の含有量の精度が高く、しかも溶出特性に優れており、KMD-3213の作用を効果的に発揮させることができる。従って、本発明の医薬は、尿道の器質的閉塞に伴う排尿障害の前立腺肥大症等、排尿支配神経の異常に伴う排尿障害の神経因性膀胱または尿道の機能的閉塞に伴う排尿障害の下部尿路症の治療剤として極めて有用である。

#### 【0060】

本発明の上記医薬を実際の治療に使用する場合、活性成分の投与量は、患者の性別、年齢、体重、疾患の程度等によって適宜決定されるが、概ね成人1日あたり、1～50mg、好ましくは4～20mgの範囲で投与する。

#### 【0061】

本発明の医薬には、活性成分として、KMD-3213、若しくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの薬理学的に許容される溶媒和物の他に、さらにKMD-3213以外の $\alpha_1$ -AR遮断薬、抗コリン薬、抗炎症薬および抗菌薬の群から選ばれる少なくとも1種を含有させてもよい。

#### 【0062】

本発明の医薬はさらに、KMD-3213以外の $\alpha_1$ -AR遮断薬、抗コリン薬、抗炎症薬および抗菌薬の群から選ばれる少なくとも1種を活性成分として含有する医薬と組み合わせて使用してもよい。

#### 【0063】

このような場合、活性成分として含有させるKMD-3213、若しくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの薬理学的に許容される溶媒和物およびKMD-3213以外の $\alpha_1$ -AR遮断薬、抗コリン薬、抗炎症薬および抗菌薬の使用量を適宜低減してもよい。

#### 【0064】

#### 【発明の実施の形態】

本発明の内容を以下の試験例および実施例によりさらに詳細に説明する。

【0065】

【実施例】

試験例 1

配合変化確認試験

KMD-3213 および経口固形製剤の製造に用いられる各種医薬品添加物について、使用量の多い賦形剤、崩壊剤および結合剤は1:1、使用量の少ないその他の添加剤は10:1の比率で混合し、下記①及び②の保存条件で保存した後、配合変化を確認した。なお、分解物は下記HPLC分析方法により定量し、変色は肉眼観察で行った。

保存条件

- ①温度60℃、相対湿度80%、3週間
- ②温度40℃、相対湿度75%、4ヶ月間

【0066】

HPLC分析方法

KMD-3213 5mgに相当する混合末を採り、メタノール10mLに溶かし、振とう器を用いて10分間振とうした。この液4mLを採り、メタノールを加えて5mLとした液を、孔径0.45μmのメンブランフィルターでろ過し、ろ液を試料溶液とした。

試料溶液5μLにつき、次の条件でHPLC測定を行ない、溶媒ピークを除いた総ピーク面積に対する各類縁物質ピーク面積の百分率を求めた。

【0067】

HPLC測定条件

測定波長: 225nm

カラム: Capcell Pack C18 UG120 (株式会社資生堂)

カラム温度: 約25°

移動相: リン酸2水素カリウム6.8gとリン酸1水素2ナトリウム・12水塩17.9gに水を加えて全量を1000mLとした液と、アセトニトリルとの7:3の混合溶液。

液量: 1.0 mL/分

測定時間: 40分

【0068】

結果は、①の保存条件での結果が表1に示すとおりであり、②の保存条件での結果が表2に示すとおりである。

【0069】

表1および表2に示すとおり、賦形剤ではD-マンニトールが最も好ましく、結晶セルロースは配合変化を起こし不適であった。崩壊剤ではデンプン（コーンスターチ）が最も好ましく、カルボキシメチルセルロースカルシウムおよびカルボキシメチルセルロースは配合変化が大きく不適であった。結合剤のヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースはいずれもある程度配合変化を起こし、あまり良好な結果でなかった。界面活性剤のマクロゴール、ポリオキシエチレン [105] ポリオキシプロピレン [5] グリコールおよびクエン酸トリエチルなどは配合変化が大きく不適であった。

【0070】

【表1】

温度60°C、相対湿度80%、3週間保存後の配合変化

医薬品添加物	分類	変色(退色)	分解物(%)
D-マンニトール	賦形剤	—	+0.44
乳糖	"	—	+0.54
結晶セルロース	"	—	+1.01
コーンスターチ	崩壊剤	—	+0.23
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	"	—	+0.55
カルボキシメチルセルロースCa	"	+++	+3.57
カルボキシメチルセルロース	"	+++	+8.24
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	結合剤	—	+0.83
ヒドロキシプロピルセルロース	"	+	+0.76
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	—	+0.92
ステアリン酸カルシウム	"	—	+0.61
タルク	"	—	+0.38
マクロゴール(ポリエチレングリコール)	界面活性剤	+	+1.55
ポリオキシエチレン[105]ポリオキシプロピレン[5]グリコ	"	+	+0.73
クエン酸トリエチル	可塑剤	++	+2.37

【0071】

【表2】

温度40℃、相対湿度75%、4ヶ月間保存後の配合変化

医薬品添加物	分類	変色(退色)	分解物(%)
D-マンニトール	賦形剤	—	+0.25
乳糖	"	—	+0.47
結晶セルロース	"	—	+0.55
コーンスターチ	崩壊剤	—	+0.18
低置換度ハイドロキシプロピルセルロース	"	—	+0.50
カルボキシメチルセルロースCa	"	++	+2.31
カルボキシメチルセルロース	"	+++	+3.31
ハイドロキシプロピルメチルセルロース	結合剤	—	+0.79
ハイドロキシプロピルセルロース	"	—	+0.44
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	—	+0.32
ステアリン酸カルシウム	"	—	+0.36
タルク	"	—	+0.27
マクロゴール(ポリエチレングリコール)	"	—	+0.51
ポリオキシエチレン[105]ポリオキシプロピレン[5]グリコ	界面活性剤	—	+0.32
クエン酸トリエチル	可塑剤	—	+0.79

## 【0072】

## 試験例 2

ステアリン酸マグネシウムの混合時間と溶出時間遅延作用確認試験

賦形剤としてD-マンニトールを、崩壊剤として部分 $\alpha$ 化デンプン「スターチ1500（登録商標）」（日本カラコン株式会社製）をそれぞれ選択し、滑沢剤のステアリン酸マグネシウムを約1%添加したときの、混合時間と溶出時間遅延との相関について確認した。

表3に示す処方によりカプセル剤を製造し、以下の溶出試験方法により、溶出時間を測定した。

## 【0073】

## 溶出試験方法

被験製剤1個をシンカーに入れて容器の中央底部に沈め、試験液に精製水500mLを用い、日本薬局方溶出試験法第2法（パドル法）により、回転数50回/分で試験を行い、試験開始後5分、10分、15分、20分および30分後に溶出液5mLを採取し、直ちに同容量の試験液を補充した。採取した溶出液を0.45 $\mu$ mのメンブランフィルターでろ過し、最初のろ液4mLを除いた残りのろ液1mLを試料溶液とした。

別に、KMD-3213標準品約0.01gを精密に量り、精製水に溶解し、正確に100mLとした。この液8mLを正確に量り、精製水を加えて正確に1

00 mLとし、標準液とした。

試料溶液および標準液100  $\mu$  Lにつき下記条件で液体クロマトグラフ測定を行い、試料溶液および標準液のKMD-3213のピーク面積から溶出率を算出した。なお、溶出率は、各製剤について無作為に6個抽出して試験を行い、その平均を取った。

#### 【0074】

##### HPLC測定条件

測定波長: 270 nm

カラム: Inertsil ODS-3 (ジエルサイエンス株式会社)

カラム温度: 約25°

移動相: リン酸2水素ナトリウム2水塩3.9 g および希リン酸水溶液 (1→20) 2.5 mL に水を加えて全量1000 mLとした液と、アセトニトリルとの5:2混合溶液

液量: 1.0 mL/分

#### 【0075】

なお、ステアリン酸マグネシウムを添加した処方 (処方B) については、混合時間1分 (処方B・1分)、3分 (処方B・3分) および7分 (処方B・7分) の時点でそれぞれ混合物を取り出し、カプセルに充填した。また、カプセル充填は手充填により行った。

#### 【0076】

試験結果は図1に示すとおりである。図1に示すとおり、処方B・1分でも多少の溶出時間の遅延が認められ、処方B・3分ではかなりの溶出時間の遅延が認められた。

#### 【0077】

【表3】

処方	処方A	処方B
KMD-3213	4.0	4.0
D-マンニトール	169.2	169.2
部分 $\alpha$ 化デンプン「スターチ1500」	10.0	10.0
ステアリン酸マグネシウム		1.8
全量	183.2	185.0

## 【0078】

## 試験例 3

ステアリン酸マグネシウムの溶出時間遅延に対する各種添加剤の作用確認試験  
 各種添加剤について、カプセル剤における、滑沢剤のステアリン酸マグネシウム約1%添加による溶出時間遅延に対する改善作用の確認試験を行った。試験例2における処方Bに、ステアリン酸マグネシウムと同量の各種添加物を加えた処方(表4)によりカプセル剤を製造し、試験例2と同様の溶出試験方法により、溶出時間を測定した。

なお、各添加剤は、顆粒製造後、ステアリン酸マグネシウムと合わせて添加する後末添加法によった。また、混合時間は5分とした。

## 【0079】

試験結果は図2に示すとおり、ラウリル硫酸ナトリウム(処方C)のみがステアリン酸マグネシウム添加による溶出時間遅延を殆ど解消し、ステアリン酸マグネシウム無添加(処方A)とほぼ同等の溶出特性を示した。

## 【0080】

【表4】

処方	処方A	処方B	処方C	処方D	処方E	処方F	処方G
KMD-3213	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
D-マンニトール	169.2	169.2	169.2	169.2	169.2	169.2	169.2
部分 $\alpha$ 化デンプン「スターチ1500」	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
ステアリン酸マグネシウム		1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
ラウリル硫酸ナトリウム			1.8				
脂肪酸ショ糖エステル/ステアリン酸				1.8			
脂肪酸ショ糖エステル/パルミチン酸					1.8		
軽質無水ケイ酸						1.8	
ポリオキシエチレン[105]ポリオキシプロピレン[5]グリコール							1.8
全量	183.2	185.0	186.8	186.8	186.8	186.8	186.8

## 【0081】

## 試験例 4

ステアリン酸マグネシウムとラウリル硫酸ナトリウム配合比率と溶出特性確認試

## 験

ステアリン酸マグネシウム添加による溶出時間遅延に対し良好な改善効果を示したラウリル硫酸ナトリウムについて、配合比率と溶出特性改善効果の相関を確認した。表 5 に示す処方によりカプセル剤を製造し、日本薬局方溶出試験法第 2 法（パドル法）により、水における溶出時間を測定した。以下の溶出試験方法により、溶出時間を測定した。なお、H P L C 測定条件は試験例 2 と同じである。

## 【 0 0 8 2 】

## 溶出試験方法

被験製剤 1 個をシンカーに入れて容器の中央底部に沈め、試験液に精製水 9 0 0 m L を用い、日本薬局方溶出試験法第 2 法（パドル法）により、回転数 5 0 回／分で試験を行い、試験開始後 5 分、1 0 分、1 5 分、2 0 分および 3 0 分後に溶出液 5 m L を採取し、直ちに同容量の試験液を補充した。採取した溶出液を遠心分離（3 0 0 0 回／分、5 分以上）した後、その上澄みに濃塩酸 1 0  $\mu$  L を加え試料溶液とした。

別に、KMD-3 2 1 3 標準品約 0 . 0 1 g を精密に量り、0 . 1 N 塩酸に溶かし、正確に 1 0 0 m L とした。この液 2 m L を正確に量り、0 . 1 N 塩酸を加えて正確に 1 0 0 m L とし、標準液とした。

なお、各添加剤は、顆粒製造後、ステアリン酸マグネシウムと合わせて添加する後末添加法とし、混合時間は 5 分とした。

また、溶出率は、各製剤について無作為に 6 個抽出して試験を行い、その平均を取った。

## 【 0 0 8 3 】

試験結果は図 3 に示すとおり、ステアリン酸マグネシウムに対しラウリル硫酸ナトリウム約 1 0 % 添加（処方 I）で良好な溶出特性改善効果を発揮し、溶出時間遅延を殆ど解消できた。

## 【 0 0 8 4 】



【表5】

処方	処方H	処方I	処方J	処方K	処方L
Mg-Stg:SLS比	10:0	10:1	10:3	10:5	10:10
KMD-3213	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
D-マンニトール	134.4	134.4	134.4	134.4	134.4
部分 $\alpha$ 化デンプン「PCS」	26.0	26.0	26.0	26.0	26.0
部分 $\alpha$ 化デンプン「スターチ1500」	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0
ステアリン酸マグネシウム(Mg-St)	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
ラウリル硫酸ナトリウム(SLS)		0.18	0.54	0.9	1.8
全量	173.2	173.38	173.74	174.1	175.0

## 【0085】

## 実施例 1

KMD-3213 2.0mg含有カプセル剤

KMD-3213 2.0部、D-マンニトール 134.4部、部分 $\alpha$ 化デンプン「PCS（登録商標）」（旭化成株式会社製） 26.0部および部分 $\alpha$ 化デンプン「スターチ1500（登録商標）」（日本カラコン株式会社製） 9.0部の混合物をよく混合し、これに適量の水を加えて練合し、造粒した。造粒物を流動層造粒乾燥機により、給気60°で排気40°まで乾燥し、篩過して顆粒を製した。これにステアリン酸マグネシウム 1.8部およびラウリル硫酸ナトリウム 1.8部の混合物を添加し、5分間混合し、カプセルに充填して、1カプセル中2.0mgのKMD-3213を含有するカプセル剤を製した。

## 【0086】

## 実施例 2

KMD-3213 4.0mg含有カプセル剤

KMD-3213 4.0部、D-マンニトール 132.4部、部分 $\alpha$ 化デンプン「PCS（登録商標）」（旭化成株式会社製） 26.0部および部分 $\alpha$ 化デンプン「スターチ1500（登録商標）」（日本カラコン株式会社製） 9.0部の混合物をよく混合し、これに適量の水を加えて練合し、造粒した。造粒物を流動層造粒乾燥機により、給気60°で排気40°まで乾燥し、篩過して顆粒を製した。これにステアリン酸マグネシウム 1.8部およびラウリル硫酸ナトリウム 1.8部の混合物を添加し、5分間混合し、カプセルに充填して、1カプセル中4.0mgのKMD-3213を含有するカプセル剤を製した。

## 【0087】

## 実施例 3

KMD-3213 4.0mg含有錠剤

KMD-3213 4.0部、D-マンニトール 117.0部、コーンスターチ 7.0部および低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（「L-HPC（登録商標）」、信越化学株式会社製） 7.0部の混合物をよく混合し、これに約12%のヒドロキシプロピルセルロース水溶液（ヒドロキシプロピルセルロース 4.0部、水 約30部）を加えて練合し、造粒した。造粒物を流動層造粒乾燥機により、給気60°で排気40°まで乾燥し、乾燥後粉碎、整粒し、篩過して顆粒を製した。これにステアリン酸マグネシウム 1.0部を添加し、3分間混合し、打錠して素錠を製し、コーティング剤でコーティングして1錠中4.0mgのKMD-3213を含有する錠剤を製した。

## 【0088】

## 試験例 5

## 溶出時間確認試験

実施例1～3の製剤について、以下の溶出試験方法により、溶出時間を測定した。なお、HPLC測定条件は試験例2と同じである。

## 【0089】

## 溶出試験方法

被験製剤1個を、錠剤の場合はそのまま、カプセル剤の場合はシンカーに入れて容器の中央底部に沈め、試験液に精製水900mLを用い、日本薬局方溶出試験法第2法（パドル法）により、回転数50回/分で試験を行い、試験開始後5分、10分、15分、20分および30分後に溶出液5mLを採取し、直ちに同容量の試験液を補充した。採取した溶出液を遠心分離（3000回/分、5分以上）した後、その上澄みに濃塩酸10 $\mu$ Lを加え試料溶液とした。

別に、KMD-3213標準品約0.01gを精密に量り、0.1N塩酸に溶かし、正確に100mLとした。実施例1の製剤（2mg製剤）については、この液2mLを正確に量り、実施例2および3の製剤（4mg製剤）については、この液4mLを正確に量り、それぞれ0.1N塩酸を加えて正確に100mLとし

、標準液とした。

試料溶液および標準液 100  $\mu$ L につき下記条件で HPLC 測定を行い、試料溶液および標準液の KMD-3213 のピーク面積から溶出率を算出した。なお、溶出率は、各製剤について無作為に 6 個抽出して試験を行い、その平均を取った。

### 【0090】

#### HPLC 測定条件

測定波長：270 nm

カラム：Inertsil ODS-3 (ジーエルサイエンス株式会社)

カラム温度：約 25°

移動相：リン酸 2 水素ナトリウム 2 水塩 3.9 g および希リン酸水溶液 (1 → 20) 2.5 mL に水を加えて全量 1000 mL とし、この液とアセトニトリルとの 5 : 2 混合溶液

液量：1.0 mL / 分

### 【0091】

結果は図 4 に示すとおり、実施例 1 ~ 3 の全ての製剤において、攪拌時間 10 分で 90 % 以上の溶出率を示し、T85 % は 10 分以下であった。

### 【0092】

#### 試験例 6

#### 酸化チタン配合カプセルの光安定性試験

酸化チタン 1.2 % 配合カプセル (カプセル A)、酸化チタン 2.4 % 配合カプセル (カプセル B) および酸化チタン 3.6 % 配合カプセル (カプセル C) を用い、実施例 1 記載の方法に従ってそれぞれのカプセルに充填したカプセル剤について光安定性試験を行った。

各カプセル剤について、試験開始前、約 67.2 万ルクス / 時間の曝光後および約 120 万ルクス / 時間の曝光後、内容物を取り出し、外観観測および光分解物 (類縁物質) の定量を行った。なお、光分解物は下記 HPLC 分析方法により定量し、変色は肉眼観察で行った。

### 【0093】

## 光分解物（類縁物質）定量試験

被験製剤 5 カプセルをとり、カプセルの内容物を 50 mL のメスフラスコに入れた。また内容物を取り出したカプセルは移動相で 2 回洗浄し、この時の洗浄した液は内容物を入れたメスフラスコに入れた。メスフラスコ容量の約 3 分の 2 まで移動相を加え、15 分間振とうを行った後、移動相で 50 mL とした。この液を 0.45  $\mu$ m のメンブランフィルターでろ過し、最初のろ液 2 ~ 3 mL を除き、次のろ液を試料溶液とした。試料溶液 25  $\mu$ L につき、次の条件で HPLC 測定を行ない、自動積分法により各ピークの面積を求め、KMD-3213 ピーク面積に対する個々の類縁物質ピーク面積の百分率を算出した。

【0094】

## HPLC 測定条件

測定波長：225 nm

カラム：Inertsil ODS-3（ジエールサイエンス株式会社）

カラム温度：約 25°

移動相：リン酸 2 水素ナトリウム 2 水塩 3.9 g および希リン酸水溶液（1 → 20）2.5 mL に水を加えて全量 1000 mL とし、この液とアセトニトリルとの 5 : 2 混合溶液

流速：KMD-3213 の保持時間を約 7 分に調整。

面積測定範囲：約 30 分間

【0095】

結果は図 5 および表 6 に示すとおり、カプセル A（酸化チタン 1.2 % 配合）では、約 67.2 万ルクス／時間の曝光量でも外観および類縁物質総量において設定規格に適合せず、カプセル B（酸化チタン 2.4 % 配合）では、約 120 万ルクス／時間の曝光量で設定規格限界乃至は不適合であり、カプセル C（酸化チタン 3.6 % 配合）では、120 万ルクス／時間の曝光量でも外観および類縁物質総量共に安定で、設定規格に適合した。

【0096】

【表 6】

被験製剤	曝光量 (Lux/hr)	類縁物質量(%)							総量	外観
		a	b	c	d	e	f	他		
カプセルA	0	0.13			0.04		0.04	0.07	0.28	白色粉末
	67.2万	2.28	0.31	0.31	0.50	0.99	0.04	0.42	4.85	帯黄白色粉末
	124.8万	3.52	0.49	0.52	0.68	1.61	0.04	0.68	7.54	淡黄色粉末
カプセルB	0	0.15			0.02					
	67.2万	1.55	0.19	0.21	0.40	0.69	0.04	0.07	0.28	白色粉末
	124.8万	2.38	0.33	0.35	0.54	1.10	0.04	0.30	3.38	白色粉末
カプセルC	0	0.15			0.02			0.40	5.14	帯黄白色粉末
	67.2万	1.29	0.16	0.16	0.35	0.54	0.04	0.07	0.28	白色粉末
	124.8万	1.93	0.26	0.27	0.47	0.87	0.04	0.23	2.77	白色粉末
対照	0	0.13			0.04		0.04	0.31	4.15	白色粉末
	67.2万	0.21			0.02		0.04	0.07	0.28	白色粉末
	124.8万	0.16			0.02		0.04	0.04	0.31	白色粉末
					0.02		0.04	0.04	0.26	白色粉末

【0097】

## 【発明の効果】

本発明の経口固形医薬は、製造工程における操作性や含有量のバラツキなどの製造上の問題がなく、しかも溶出特性の優れた、実用性の高い排尿障害治療用経口固形製剤である。

【0098】

本発明の経口固形医薬は、カプセル剤または錠剤の充填工程あるいは打錠工程における操作性がよく、充填精度が高く、活性成分の含有量が一定であり、また、安定性もよく、活性成分の含有量の変化も少なく、さらには、最も難溶で、生物学的非同等性が最も捉えやすい水における、溶出試験において、一定で良好な溶出特性を示す、極めて優れた排尿障害治療用経口固形製剤である。

【0099】

## 【図面の簡単な説明】

【図1】ステアリン酸マグネシウム (Mg-St) の混合時間と溶出時間遅延作用を示す図である。グラフ中、—●—の折れ線グラフは処方A、—○—の折れ線グラフは処方Bの混合時間1分 (処方B・1分)、—□—の折れ線グラフは処方Bの混合時間3分 (処方B・3分)、—◇—の折れ線グラフは処方Bの混合時間7分 (処方B・7分) であり、また、縦軸は溶出率 (%) を示し、横軸は時間 (分) を示す。

【0100】

【図2】ステアリン酸マグネシウム (Mg-St) の溶出時間遅延に対する各種添加剤の作用を示す図である。グラフ中、—●—の折れ線グラフは処方A、—□—の折れ線グラフは処方B、—○—の折れ線グラフは処方C、—■—の折れ線グラフは処方D、—◆—の折れ線グラフは処方E、—△—の折れ線グラフは処方F、—◇—の折れ線グラフは処方Gであり、また、縦軸は溶出率 (%) を示し、横軸は時間 (分) を示す。

【0101】

【図3】ステアリン酸マグネシウムとラウリル硫酸ナトリウムの配合比率と溶出特性の関係を示す図である。グラフ中、—●—の折れ線グラフは処方H、—□—の折れ線グラフは処方I、—△—の折れ線グラフは処方J、—○—の折れ線グラフは処方K、—◇—の折れ線グラフは処方Lであり、また、縦軸は溶出率 (%) を示し、横軸は時間 (分) を示す。

【0102】

【図4】実施例1～3の各製剤の溶出特性を示す図である。グラフ中、—●—の折れ線グラフは実施例1の製剤、—○—の折れ線グラフは実施例2の製剤、—■—の折れ線グラフは実施例3の製剤であり、縦軸は溶出率 (%) を示し、横軸は時間 (分) を示す。

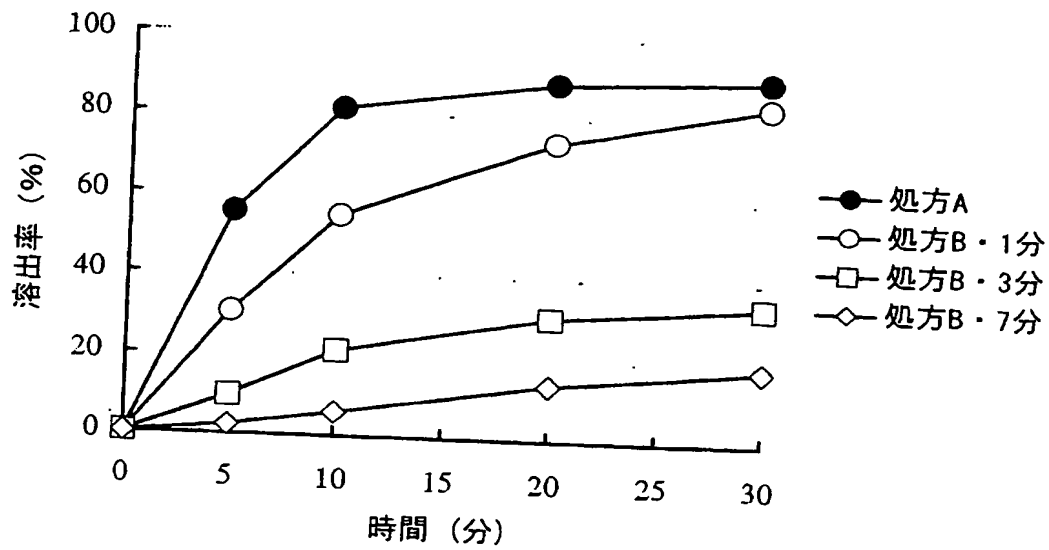
【0103】

【図5】酸化チタン配合カプセルにおける酸化チタン配合量と光安定性の関係を示す図である。グラフ中、—●—の折れ線グラフは対照 (遮光容器保存)、—○—の折れ線グラフはカプセルA (酸化チタン1.2%配合)、—□—の折れ線グラフはカプセルB (酸化チタン2.4%配合)、—◇—の折れ線グラフはカプセルC (酸化チタン3.6%配合) であり、また、縦軸は全類縁物質総量 (%) を示し、横軸は曝光量 (千ルクス/時間) を示す。

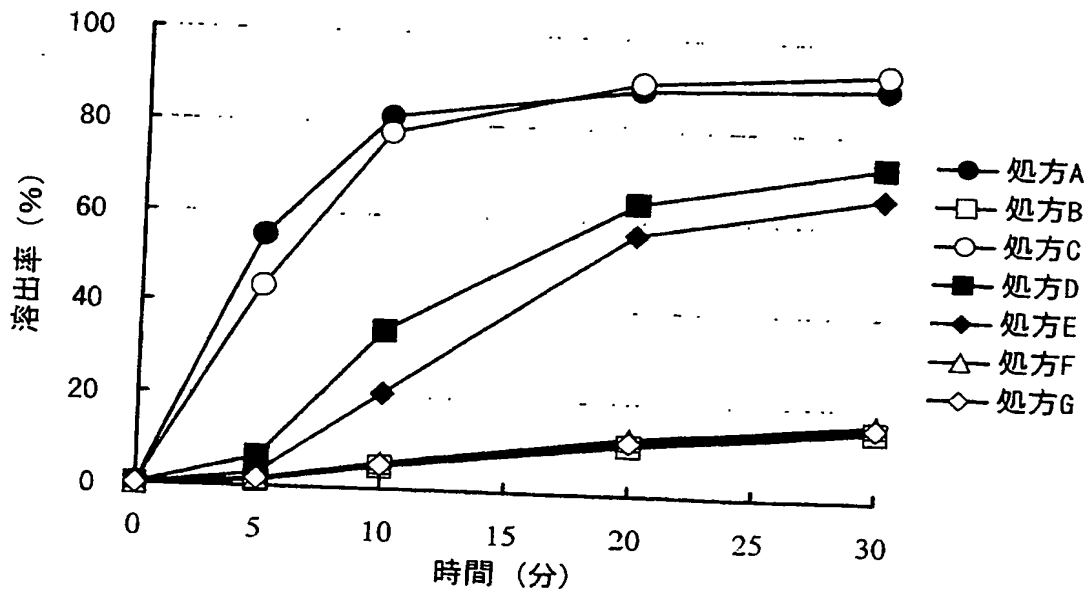


【書類名】 図面

【図 1】

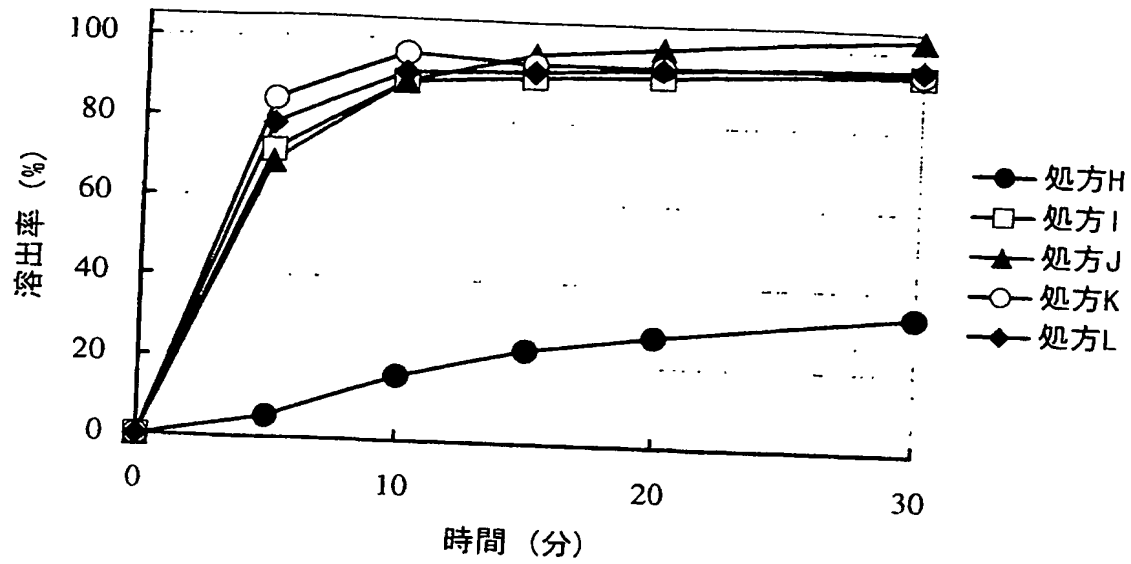


【図 2】

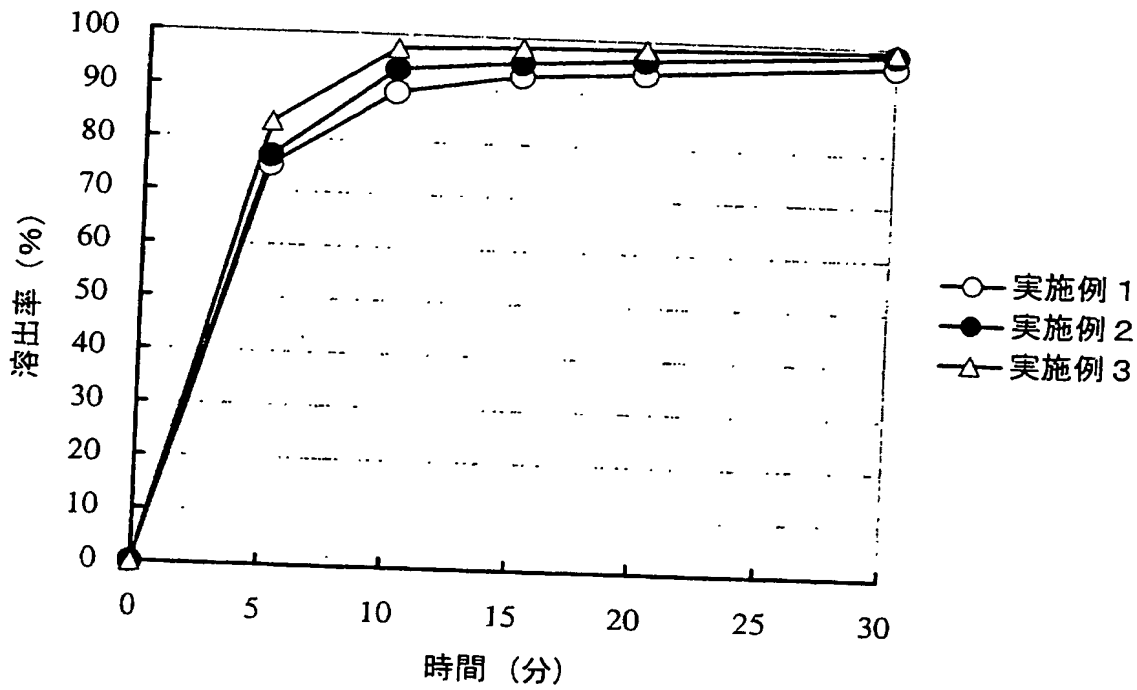




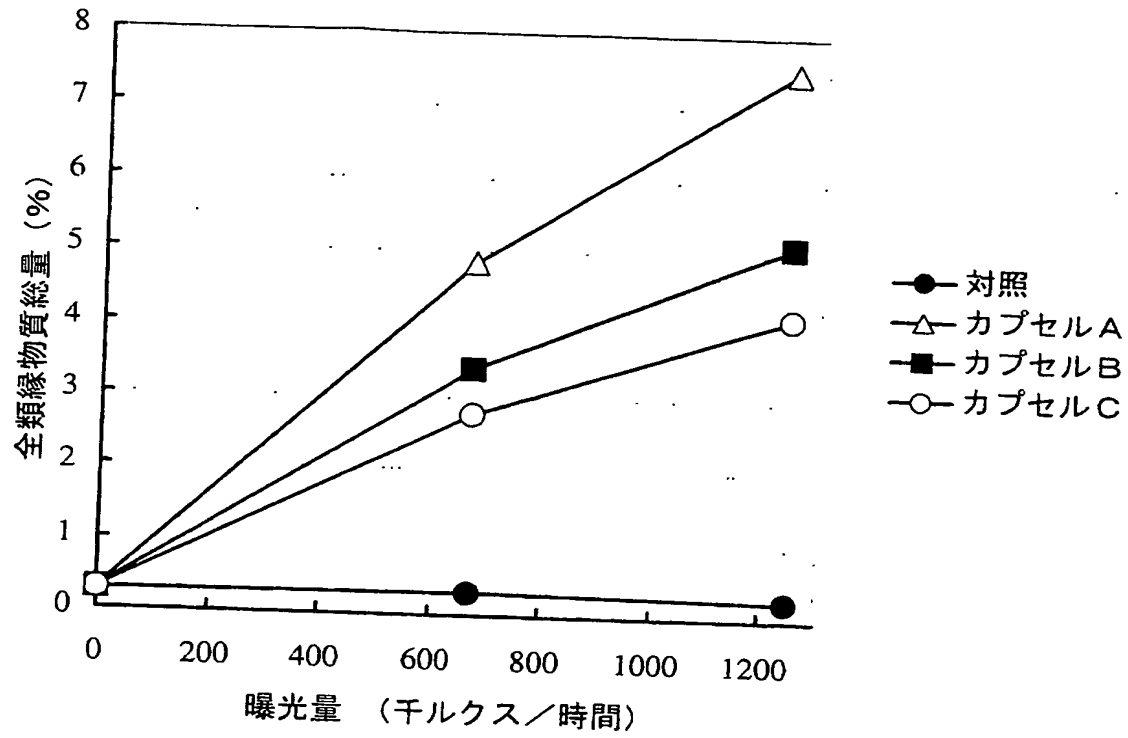
【図 3】



【図 4】



【図5】



## 【書類名】

要約書

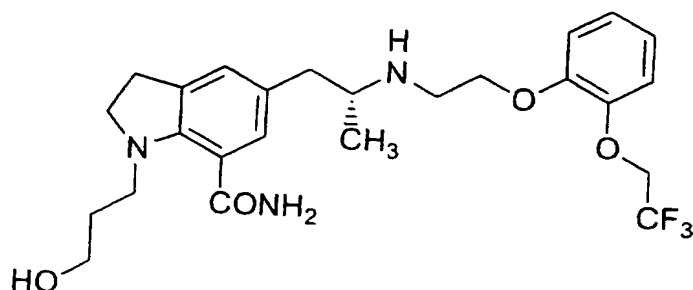
## 【要約】

【目的】 排尿障害治療用経口固形医薬を提供する。

## 【構成】

活性成分として、 $\alpha_1$ -アドレナリン受容体遮断薬、例えば、

## 【化1】



で表されるインドリン化合物(KMD-3213)、そのプロドラッグ、若しくはそれらの薬理学的に許容される塩、またはそれらの薬理学的に許容される溶媒和物を含有し、日本薬局方溶出試験法第2法（パドル法）で、水を試験液とし、回転数を50回／分とする溶出試験における85%溶出時間が60分以下である排尿障害治療用経口固形医薬。活性成分として、さらに、KMD-3213以外の $\alpha_1$ -アドレナリン受容体遮断薬、抗コリン薬、抗炎症薬および抗菌薬の群から選ばれる少なくとも1種を含有し、日本薬局方溶出試験法第2法（パドル法）で、日本薬局方崩壊試験法試験液第1液を試験液とし、回転数を50回／分とした溶出試験における85%溶出時間が60分以下である排尿障害治療用経口固形医薬。

## 【選択図】

なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-364238
受付番号	50201904254
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成14年12月17日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成14年12月16日
-------	-------------

次頁無

出願人履歴情報

識別番号

[000104560]

1. 変更年月日  
[変更理由]  
住所  
氏名

1990年 8月31日  
新規登録  
長野県松本市芳野19番48号  
キッセイ薬品工業株式会社